Zur Frage der Kontagiosität des Krebses.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

Sara Neiditsch
aus Pinsk (Russland).

Tag der Promotion: 15. März 1910.

Berlin 1910
Druck von Emil Ebering
Mittelstraße 29.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **His.**

Meinem Bruder.

Unter den zahlreichen Theorien, welche zur Erklärung der dunklen Aetiologie der bösartigen Geschwülste und speziell des Krebses entstanden sind, nimmt die parasitäre Theorie eine ansehnliche Stellung ein. Die Neigung, den Krebs als infektiöse Krankheit zu erklären, ist nicht neu. In dem preußischen Sanitätsreglement von 1797 ist der Krebs noch zu den ansteckenden Krankheiten gerechnet. Nie aber ist diese Frage in so mannigfaltiger Weise diskutiert worden wie in den letzten 3—4 Dezennien. Ausgehend von der Tatsache, welche mit dem engen Begriff der Infektion verbunden ist, hat man nach dem Erreger des Krebses gesucht. Viele Parasyten wurden beschrieben, aber in keinem der bisher beschriebenen ist ein spezifischer Erreger des Krebses erkannt worden. Impfungen mit den vermuteten Bakterien, Hefepilzen, Protozoen usw. haben zur Erzeugung der menschlichen Krebsen analogen Tumoren nicht geführt. Wenn aber die Anhänger der parasitären Theorie auf die positiven Ergebnisse der mikroskopisch-bakteriologischen Untersuchungen bisher verzichten müssen, so führen sie eine Reihe von klinischen, statistischen und experimentellen Tatsachen an, welche zur Bekräftigung ihrer Meinung dienen sollen. Wir wollen zunächst zu den klinischen Tatsachen übergehen, inwieweit sie für oder gegen die parasitäre Theorie sprechen. Es besteht eine gewisse Aehnlichkeit zwischen den Krankheitsbildern, die der Krebs verursacht, und denjenigen der chronischen Infektionskrankheiten: Die Metastasenbildung, die Generalisation auf dem Lymph- und Blutwege. Diese Aehnlichkeit ist aber eine rein äußerliche. Zwischen den Metastasen der analogen Tumoren und denen der Infektions-

krankheiten ist ein grundwesentlicher Unterschied. Sie beruht bei den Infektionskrankheiten darauf, daß die Bakterien sich in anderen Körperteilen festsetzen, vermehren und so Granulationswucherungen erzeugen. Bei den Geschwülsten aber geht der Prozeß in folgender Weise vor sich. Die charakteristischen Zellen werden durch den Kreislauf verschleppt, setzen sich an irgend einer Stelle des menschlichen Körpers fest und wachsen wieder aus sich heraus. Der Unterschied zwischen den Metastasen beim Krebs und den infektiösen Metastasen ist in der klarsten Weise von Orth (3) dargelegt: „Bei einer metastatischen Eiterung gehört zur Bildung der Metastase kein geweblicher Transport, da nicht der Eiter verschleppt worden zu sein braucht, sondern es nur auf die Uebertragung eitererregender Bakterien ankommt. Nicht eine Transplantation vom Eiterkörperchen liegt vor, sondern eine Verschleppung von Mikroorganismen. Die Metastase, die sich hier bildet, stellt einen Primärherd von Eiter dar, welcher in bezug auf seine Zellen in keinerlei Verwandtschaft zu dem Mutterherd und seinen Zellen steht. Dort, bei den metastatischen Krebsen, legitime Nachkommenschaft, omnis cellula a cellula ejusdem generis, hier völlig fremde mit den Zellen des Mutterherdes in keinerlei direkter Verwandtschaft stehende Zellen; kann es etwas Verschiedenartigeres geben? und ist es bei den infektiösen Granulationsgeschwülsten, welche den Krebsen weit näher stehen als die Eiterherde, etwa anders? Wie entstehen denn die metastatischen Tuberkeln? Mutatis mutandis genau wie die Eiterherde. Keine Gewebstransplantation, keine Zellverwandtschaft zwischen dem Tochter- und dem Muttertuberkel.“

Einige Kliniker führen Beobachtungen aus ihrer Praxis an, welche als Beweise für die Infektionstheorie dienen sollen. So z. B. gibt Professor Czerny (1) an, daß im Gesicht Krebse bei solchen Leuten vorkommen, die Seife nie gebraucht haben; sie beginnen mit Vorliebe an Winkeln und Vertiefungen, an Warzen, Narben, welche überhaupt schwer zu

reinigen sind. Die Gesichtskrebse gehören vorwiegend der unteren Bevölkerungsklasse. Bei der Lokalisation im oberen Teile des Verdauungstraktus, im Magen und Duodenum scheinen Geschwüre eine Rolle zu spielen. Nachdem die Speisen durch den Magensaft, die Galle und den Pankreassaft desinfiziert sind, finden wir den ganzen Dünndarm bis zur Ileocökalklappe fast immun gegen Krebs. Erst im Dickdarm, wo wieder der Kot langsam passiert, fest wird und stärkere Zersetzungen erleidet, finden sich häufiger Krebse und zwar an den Stellen, wo der Kot längere Zeit stagniert, z. B. in der Ampulle des Rektums, im Coecum usw.

In der Literatur findet man Angaben über gehäuftes, epidemieartiges Auftreten von Krebs in einzelnen Ortschaften, Straßen, Häusern, Fälle von Cancer à deux, vom Familienkrebs. Behla u. a. haben solche Krebsepidemien beschrieben. Auf den ersten Blick können solche Angaben wirklich etwas Bestechendes haben; bei genauerer Besichtigung verlieren sie aber an Beweiskraft. Die angeführten Fälle sind viel zu sehr vereinzelt, um bei der Häufigkeit der Krebskrankheiten als Epidemien zu gelten. Unter solchen Umständen werden wir schon aus Gründen der Wahrscheinlichkeit erwarten können, daß in einigen Orten die Krankheit manchmal verstärkt auftritt; ferner sind die Statistiken nicht genau ausgeführt, so z. B. gibt Behla (2) an, daß in Luckau im Jahre 1901 auf 100 Verstorbene 17 % auf die Krebstoten entfallen. Man muß aber die Prozentzahl der Toten im Vergleich zu den Lebenden nehmen. Auch ist hier über den Altersaufbau der Bevölkerung nichts angegeben, und doch spielt das Alter bei der Krebskrankheit eine so große Rolle. Die Fälle von Familienkrebs, von Cancer à deux sollen die Möglichkeit einer kontagiösen Uebertragung bestätigen. Es ist eine Reihe solcher Fälle von Behla gesammelt worden; was aber hier angeführt wird, kann nicht als verwendbares Material gelten. Es sind Fälle, bei denen jede genaue anamnestische und anatomische Angabe fehlt, die den

wirklichen Verdacht auf eine Infektion erwecken kann. Als Beweis führe ich einige von den gesammelten Fällen an:

In Luckau Haus Nr. 463 starb eine 63 Jahre alte Frau am 9. Juni 1890 an einem Leberkrebs; ihr Mann, 70 Jahre alt, 1893 an einem Nierenkrebs. Die mikroskopische Untersuchung ist nicht angegeben.

Eine Frau starb, 44 Jahre alt, 1895 an einem Magen- und Leberkrebs, ihr Mann starb 4 Jahre später an einem Speiseröhrenkrebs, die mikroskopische Untersuchung fehlt auch hier wie in den übrigen von Behla publizierten Fällen.

Es sind ferner Fälle angeführt, wo der Zeitraum zwischen Tod von Mann und Frau 12, 15, 17, 21 Jahre dauerte. Eine direkte Ansteckung wird man doch nur in dem Fall vermuten können, wenn es tatsächlich nachzuweisen gelänge, daß die Umgebung des Krebskranken in derselben Zeit erkrankte. Croner (29) hat in seinen statistischen Untersuchungen nachgewiesen, daß 9,3 % aller Menschen über 30 Jahre an Karzinom starben. Nach dieser Statistik kommt schon aus Gründen der Wahrscheinlichkeitsrechnung auf je 116 Ehepaare, die dieses Alter erreichen, ein Cancer à deux vor. In den letzten Jahren führt Behla weitere Fälle von Cancer à deux, von Familienkrebs an. Sie sind aber ebenso unzuverlässig wie die von ihm früher gesammelten. Mit Recht haben viele Forscher darauf hingewiesen, daß bei der Häufigkeit des Krebses das mehrfache Erkranken von Mitgliedern eines Haushalts und einer Familie in einer gewissen Menge von Fällen schon aus Gründen der Wahrscheinlichkeitsrechnung erwartet werden muß, auch ohne daß das Zusammenleben irgendeine kausale Rolle zu spielen braucht. Ursächliche Beziehungen darf man erst dann annehmen, wenn es sich nachweisen läßt, daß diese Fälle häufiger sind, als man nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung erwarten sollte. v. Hansemann (24) macht darauf aufmerksam, daß Sarkome und andere maligne Tumoren im ganzen seltener sind als Karzinome, und darum finden sich auch solche Häufungen in

einer Familie viel seltener. Wäre wirklich die Gefahr der Ansteckung groß, so sollte man doch erwarten, daß Fälle von Familien- und Ortskrebskrankheiten viel häufiger vorkommen sollten, als es bisher angeführt worden ist.

Und kann man überhaupt nach den jetzigen Kenntnissen, nach dem, was uns die zahlreichen experimentellen Uebertragungen des Krebses gelehrt haben, von einer Uebertragung des Krebses im engsten Sinne des Wortes, von Person zu Person, so wie es bei den Infektionskrankheiten vorkommt, sprechen? Nicht ein Virus specificum, einen Mikroorganismus kann man nach unseren heutigen Kenntnissen als Impfträger des Krebses annehmen, sondern es sind lediglich die Karzinomzellen, welche die Uebertragung besorgen. Die Krebszelle muß durch Loslösung von Geschwulstteilchen in den Körper des anderen Individuums verschleppt werden, hier einen günstigen Ort zu ihrem Festsetzen und zur weiteren Entwicklung finden. Wie schwer aber die Verpflanzung auf andere Individuen zustande kommt, lehren uns die Jahrzehnte lang fehlgeschlagenen Krebsimpfungen an Versuchstieren. Sie haben uns gezeigt, mit welchen enormen Schwierigkeiten die Implantation verbunden ist, daß eine ganze Reihe von Bedingungen zusammentreffen müssen, um das Wachstum der Zellen zu befördern; welche peinlichen aseptischen Maßregeln dabei berücksichtigt werden müssen, und vor allem muß die Krebszelle lebensfähig sein. Damit sich aber Zellen von einem Tumor loslösen, muß der Tumor schon ulceriert, oder irgendwelchen scharfen mechanischen Eingriffen ausgesetzt sein, weil die Abstoßung doch nur bei ulcerierenden oder erweichenden Krebsen zu geschehen pflegt. Ganz frische Geschwulstelemente werden sich wahrscheinlich sehr schwer von der Umgebung loslösen. Und diese, in ihrer Vitalität schon geschädigten Zellen müssen zufällig auf eine des schützenden Epithels beraubte Oberfläche eines anderen Individuums gelangen und dort weiter wachsen. Auf dem neuen Boden müssen sie noch die zu

ihrer Proliferation günstigen Momente finden. All diese Bedenken sind so schwerwiegend, daß praktisch eine direkte Uebertragung von Person zu Person kaum vorkommen dürfte. Die theoretische Möglichkeit muß aber zugegeben werden.

Wir konnten in der Literatur keinen einwandfreien Fall von direkter Krebsübertragung, von Mensch auf Mensch finden. Aus der vormikroskopischen Zeit sind zahlreiche Fälle angeblicher Uebertragung von Penis- und Uterus-Karzinom angeführt. In der Literatur der neueren Zeit, wo man sich so ausgiebig mit der Frage der Krebsinfektiosität beschäftigt, findet man Publikationen solcher Fälle nicht, und wenn sie angeführt werden, so sind sie ebenso unbrauchbar, wie die alten. Auch hier fehlen genaue anamnestische und mikroskopische Angaben. Die deutsche Sammelforschung von 1900 hat zwar 435 Fälle ermittelt, bei welchen der behandelnde Arzt Ansteckung vermutete, auch Angaben über Ansteckung bei der Krankenpflege. Von diesen 435 Fällen entfallen 280 auf Ansteckung unter Eheleuten. So hat in einem Falle von Nasenkrebs des Ehemanns die Ehefrau und die Schwester des Mannes Krebs gehabt und soll sich die erstere durch die letztere infiziert haben; in einem anderen Falle von Speisenröhrenkrebs des Ehemannes war die erste und dritte Frau an Krebs gestorben. Diese Tatsachen sind nicht genau angegeben und können nicht als Beweise angesehen werden. Auch König (28) spricht sich skeptisch aus: „Gar mancher impfte sich von Tuberkulosekranken Tuberkulose, von Syphilitischen Syphilis in eine bei der Operation gesetzte Wunde der Hand. Daß sich ein Arzt jemals ein Karzinom bei einer Operation überimpft hätte, ist mir nicht bekannt. Dagegen entsinne ich mich zahlloser Fälle, daß gesunde Menschen mit offenen und geschlossenen Krebsen Behaftete längere oder kürzere Zeit gepflegt haben, ohne daß ein Erkranken des Pflegers stattfand. Trotzdem rate ich beispielsweise, nicht die Kleider zu tragen, welche ein Krebskranker direkt vor dem Tode benutzt hat, oder sie

wenigstens energisch zu desinfizieren.“ Auf Grund klinisch-vergleichender Beobachtungen aber hält König die parasitäre Natur des Krebses für die wahrscheinlichste.

Und wie steht es mit den unfreiwilligen Implantationen innerhalb desselben krebskranken Individuums? Die Bedenken, die wir für die Uebertragung von Person zu Person geäußert haben, gelten auch teilweise hier, doch scheinen für einen solchen Vorgang mehr Möglichkeiten gegeben zu sein als bei der direkten Uebertragung von Individuum zu Individuum. Die abgelösten Zellen sind hier weniger mechanischen Zufälligkeiten ausgesetzt auf dem Wege bis zu ihrer Implantation, und bei ihrem Einnisten trifft hier die Krebszelle einen disponierten Boden zum Weiterwachsen. Die chirurgischen Eingriffe geben die Möglichkeit, daß mitunter auch lebensfähige Krebszellen abgelöst und inplantiert werden können. Die Möglichkeit einer Autoimplantation kann also mit mehr Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Auch die klinische Beobachtung führt solche Fälle an. Es fragt sich nur, wie häufig dieser Modus der Implantation bei der Krebskrankheit vorkommt.

Solche Krebsimplantationen müssen wir jetzt als Metastasen betrachten, mit dem Unterschied, daß die Umstände, unter denen sie vorkommen, viel komplizierter sind als bei den gewöhnlichen Metastasen auf dem Lymph- oder Blutwege. Die Bedingungen, unter denen eine spontane Implantation zustande kommt, entsprechen mehr denjenigen, unter welchen die experimentellen Uebertragungen vorgenommen werden. Und wenn man bedenkt, wie schwer die künstlichen Uebertragungen gelingen, wird man wohl annehmen müssen, daß auch der Vorgang der Implantation ein sehr seltener sein muß. Die Metastasen auf dem Lymph- oder Blutwege haben viel günstigere Bedingungen zu ihrem Wachstum als die Implantationen ohne Zuhilfenahme dieser Verbreitungswege. In der Tat spricht man von einer Impfmetastase nur dann, wenn man eine Lymphe- oder häma-

togene Entstehung ausschließen zu können glaubt. Die Kriterien, welche in den meisten Fällen zur Ausschließung einer Lymph- oder Blutmetastase geführt haben, waren die, daß man makroskopisch keinen Zusammenhang zwischen primärem Karzinom und seiner Metastase herstellen konnte. Die Lymphgefäße oder Lymphdrüsen zwischen beiden Karzinomen waren angeblich gesund oder hatten anscheinend keine anatomischen Beziehungen zueinander. Auch für Blutmetastasen waren scheinbar keine Anhaltspunkte gegeben. Mit der Zeit hat es sich aber gezeigt, daß die Annahme eines Impfkarzinoms nur auf Grund makroskopischer Verhältnisse unzureichend ist. Manche Autoren, die sich mit den Verbreitungswegen der Karzinome beschäftigt haben, ziehen den Schluß, daß es überhaupt nicht möglich ist, aus dem makroskopischen Bilde einen Rückschluß zu machen auf die Größe der mikroskopischen Ausbreitung des Karzinoms. So gibt Professor Veit an: „Ich besitze einen mikroskopischen Durchschnitt durch ein scheinbar radikal exstirpiertes Portiokarzinom, in dem man dicht an der Schnittfläche noch Karzinom sieht. Diese Patientin hatte sehr bald ein Rezidiv. Nicht Einimpfung, sondern Zurücklassung von Karzinomresten war hier die Ursache.“ — Es können Krebskeime in den Drüsen vorhanden sein, ohne daß die Drüsen vergrößert aussehen; das beweisen am besten die Fälle von Spätrezidiven. König berichtet über einen eklatanten Fall in dieser Richtung: Bei einer Patientin wurden wegen Karzinom Mamma und Achseldrüsen entfernt. Nach 12 Jahren war sie noch frei von Rezidiven. Im 13. Jahre suchte sie die Klinik auf wegen einer geschwollenen Supraklavikulardrüse und einer Geschwulst am Halse in dem Sternocleidomastoideus. Die mikroskopische Untersuchung zeigt den gleichen Charakter wie bei dem Mammakarzinom vor 13 Jahren.

Es kann auch vorkommen, daß die Krebszellen, wie es bei den Infektionskrankheiten manchmal geschieht, die ersten

auf ihrem Wege gelegenen Drüsengruppen überspringen, sich in weitergelegenen ansiedeln und hier zur Entwicklung eines Karzinoms führen. Es entsteht so eine diskontinuierliche Lymphmetastase, welche nachher eine Impfmetastase vortäuscht. v. Kahlden sagt: „Es verhält sich mit der Verschleppung der Krebszellen in den Lymphbahnen genau wie mit dem Staub. In vielen Fällen werden die Lymphgefäße von der primären Eintrittsstelle aus kontinuierlich mit Staub erfüllt, in andern Fällen ist zwischen der Eintrittsstelle und zwischen der Ablagerungsstelle in den Lymphgefäßen eine ganze Strecke unveränderter Lymphgefäße eingeschoben. Wenn man beginnende Karzinome auf Serienschnitte untersucht, so trifft man unter Umständen weit vom Haupttumor entfernt, mitten im gesunden Gewebe ein einziges feines Lymphgefäß mit Karzinomzellen.“

Im Bestreben, die Häufigkeit der Karzinomrezidive, welche in der überwiegenden Mehrzahl im Zusammenhang mit den zurückgelassenen infizierten Lymphdrüsen und Lymphgefäßen stehen, zu vermeiden, haben viele Forscher ihre besondere Aufmerksamkeit dem Lymphgefäßsystem zugewandt und haben dabei feststellen können, daß die Verbindungswege zwischen den einzelnen Lymphsystemen viel ausgiebigere sind, als man vorher angenommen hat. So hat man Kommunikationen zwischen den Lymphgefäßen des Magens und des Oesophagus, zwischen Oesophagus und Larynx feststellen können und auf diese Weise Fälle von Metastasen, die früher im Sinne der Implantation gedeutet worden sind, nachträglich als Lymphmetastasen erklärt.

v. Recklinghausen, Arnold und andere haben gezeigt, welche Rolle dem retrograden Lymphtransport bei der Vertreibung des Karzinoms zuzuschreiben ist. Dieser retrograde Transport kommt zustande, wenn die zentral vom Karzinom gelegenen Lymphdrüsen verstopft sind. Er kann auch als Folge der Lymphstauung auftreten. Die Lymphklappen sind

sehr zart, durch den Druck werden sie geschädigt und die Richtung der Lymphe kann so geändert werden.

Auch längs der Lymphbahnen der Nerven können sich die bösartigen Geschwülste verbreiten. Klebs beschreibt in seiner allgemeinen Pathologie ein papilläres Karzinom der Konjunktiva mit Einwucherung der Krebselemente in die Lymphbahnen der Augenmuskelnerven (zitiert nach Prof. Ernst). Auch Ernst beschreibt einige solcher Fälle. In einem Fall von Speiseröhrenkrebs waren die Ramioesophagei des Nervus vagus in der ganzen Peripherie von epithelialen Zellen besetzt. Die unmittelbare Umgebung der Nerven war frei von Krebswucherung, woraus hervorgeht, „daß offenbar Strecken weit der Krebs sich in der Längsrichtung der Nerven verbreiten kann."

Wir sehen also, wieviel Möglichkeiten berücksichtigt und ausgeschlossen werden müssen, ehe man zu der Annahme eines Impfrezidives Recht hat. Und bei diesem Sachverhalte ist es auch kein Wunder, daß die Ansichten der Autoren über das Vorkommen von Impfmetastasen noch bisher sehr auseinandergehen. Viele leugnen überhaupt ihr Vorkommen, manche nehmen sie mit sehr großer Zurückhaltung an (Veit, v. Kahlden). Nur die Implantationen innerhalb seröser Höhlen werden einstimmig zugegeben.

Wir werden jetzt zu den bisher gesammelten und veröffentlichten Fällen von Impfkarzinomen übergehen und, um eine bessere Uebersicht zu bekommen, alle in der Literatur angeführten Fälle nach Petersen in folgende Gruppen teilen:

1. Die Impf- oder Implantationskarzinome auf serösen Häuten. Die Implantationen bei Ovarial- oder Magenkarzinomen auf dem Peritoneum, die Implantationen auf der Pleura nach penetrierendem Karzinom der Mamma oder der Lunge. Wir haben schon früher bemerkt, daß solche Implantationen allgemein anerkannt sind. Es handelt sich hier aber nicht um ein Impfkarzinom im strengsten Sinne des Wortes, da die Zellen innerhalb der großen Lymphräume der Pleura

und des Abdomens bleiben, und man kann sie deshalb als eine Abart der gewöhnlichen Lymphmetastasen ansehen.

2. Die Implantationen in Operationswunden, in Stichkanälen, in Inzisionen.

3. Die Implantationen auf epithelialen Flächen.

Impfkarzinome in Narben und Punktionskanälen.

Olshausen (7) berichtet über einige Fälle von Metastasen durch Impfung bei der Operation:

1. Patientin, 42 Jahre alt, wurde an einem rechtsseitigen Ovarialtumor operiert, welcher sich anatomisch als Kystoma ovarii glandulare ergab. Nach $1^1/_2$ Jahren war wiederum eine Tumor entstanden. Die Operation ergab einen mannskopfgroßen, teilweise zystischen Tumor des linken Ovariums, welcher sich mikroskopisch als Karzinom erwies. 2 Jahre später stellt sich die Kranke wiederum vor mit einem großen Tumor der Bauchdecken. Vom Nabel zieht 4 Finger breit nach unten eine etwas langgezogene Narbe, deren oberer Teil wie ausgefressen ist und einen Ulzerationstrichter zeigt. Die Umgebung derselben ist hart infiltriert. Das Infiltrat zieht hinter der Narbe bis zur Symph. O. P. hinunter und ist hier fixiert. Ueber den linken Lig. Poupartii ist eine harte Drüse, die mit der Haut verwachsen ist. Die Portio vag. Uteri geht nach hinten über in eine harte, kleinhöckerige, wenig bewegliche Tumormasse.

2. Bauchdeckenmetastasen 2 Jahre nach Ovariotomia duplex. Bei der Operation platzt der eine der Tumoren. 2 Jahre später kam die Frau mit einem wallnußgroßen Tumor der Bauchdecken. Der Tumor ist hart, höckrig, sitzt dicht unter der Haut. Im Becken auch ein Tumor; die Tumoren erwiesen sich als karzinomatös.

3. Ovariotomie d. l. Ovariums. Nach $5^1/_4$ Jahren Erkrankung des anderen Ovariums und Bauchdeckentumor,

welcher die ganze Dicke der Bauchwand durchsetzt, nach vorne bis dicht unter die Haut geht.

4. Ovariotomia duplex bei Kystoma ovariae papillare. Nach $7^1/_2$ Jahren Impfmetastase in den Bauchdecken. Es bestand Aszites. Die Tumoren waren vollständig entfernt. Auf dem Beckenboden bleiben fettig degeneriert aussehende Massen zurück. 5 Jahre später trat an der Narbe eine erbsengroße Geschwulst auf, die 2 Jahre später aufbrach, nachdem sie allmählich gewachsen war. Der Nabel ist in eine weiche, granulierende Geschwulst verwandelt, welche mit dem Tumor nicht zusammenhängt. Der Tumor erwies sich als Karzinom.

5. Kystommetastase eines benignen Ovarialkystoms; 17 Jahre nach früherer Ovariotomie liegt derselbe in den Bauchdecken rechts oberhalb des Nabels. Er reicht bis unmittelbar unter die Haut. Der Tumor erwies sich makroskopisch als ein Kystom, genau wie ein Ovarialkystom.

Olshausen bemerkt zu diesen Fällen: „Erwägt man nun, daß die Bauchdecken überhaupt selten der Sitz von Geschwülsten werden, daß ferner, wo solche in denselben entstehen, es fast immer gutartige Fibrome sind, so muß der Umstand, daß in 5 Fällen Karzinome entstanden nach vorausgegangener Laparotomie, schon allein den dringenden Verdacht erwecken, daß es sich um eine Einimpfung von Karzinomzellen gehandelt hat. Es kommen aber weitere Verdachtsmomente, man kann wohl sagen, Beweise hinzu, die für diese Art der Entstehung sprechen. Die metastatischen Tumoren der Bauchdecken haben, soweit ich beobachtet hatte, die Eigentümlichkeit, daß sie in den Bauchdecken gewöhnlich nur einerseits der Narbe sitzen, von derselben also rechts oder links begrenzt werden. Ist der metastatische Tumor groß, so kann er der Narbe eng anliegen, aber nur einerseits. Dieses Verhalten eines malignen Tumors beweist zur Evidenz die Impfung. In dem Wandrand der einen Seite findet die Einimpfung statt und die feste Narbe bildet

nachher für das Fortschreiten des Karzinoms eine gewisse Barriere, die es schwer überschreiten kann.“ Nach dem oben Mitgeteilten, sagt Olshausen, „darf man als sicher annehmen, daß in seltenen Fällen durch Impfung bei einer Laparotomie maligne und noch seltener benigne Tumoren in der Bauchwand entstehen.“ Prof. Veit dagegen erklärt diesen einseitigen Sitz zugunsten der Lymphmetastase. Er nimmt an, daß an allen Stellen eines Hindernisses im Lymphstrom die Krebsmassen am leichtesten haften bleiben. Ein solches Hindernis bildet die Narbe der Inzisionen und Laparotomien. „Bleibt also etwas zurück vom Karzinom, so wird es leicht an diesen Stellen haften bleiben. Ich brauche kein Einimpfen mehr um die Metastase in den Einschnitten zu erklären.“ Veit schließt die Möglichkeit der Einimpfung nicht aus, er sagt nur, daß auch eine andere Erklärung in solchen Fällen möglich ist.

Wenn wir die oben zitierten Fälle von Olshausen im einzelnen betrachten, so sehen wir, daß die Bauchdeckenmetastase nicht die einzige ist; fast in allen Fällen war entweder das andere Ovarium erkrankt, oder es bestanden sonst Metastasen im Becken. Diese multiplen Metastasen zeigen, daß das Lymphgefäßsystem erkrankt war. Die genaue mikroskopische Untersuchung des Lymphgefäßgebietes nach den Operationen fehlt hier. Wir möchten darauf hinweisen, daß auch eine Lymphmetastase des Narbentumors nicht ausgeschlossen ist. Sie könnte von den zurückgebliebenen infizierten Lymphdrüsen im Becken auf dem retrograden Wege entstanden sein. Sehr wichtig für den Verdacht einer Implantation ist nach unserer Meinung der Fall, wo 17 Jahre nach der Operation eines benignen Kystoms eine einzige Metastase in den Bauchdecken entstand. Bei den benignen Geschwülsten kommt doch das Hineinwachsen, Hineinwuchern in die Gefäße und Lymphbahnen nicht vor. Für die Frage der Implantation könnten vielleicht solche Fälle von

Metastasen nach Operationen benigner Tumoren von großer Wichtigkeit sein.

Auch v. Eiselsberg (13) erwähnt 2 Fälle von angeblicher Implantation in den Bauchdecken. Der erste betrifft eine von Billroth wegen Scyrrhus des Pylorus durch Pylorektomie operierte Frau, bei welcher sich im ersten Jahr post operationem in der Bauchdeckennarbe ein kleiner Scyrrhusknoten entwickelte. Im zweiten Falle war die Narbenmetastase nach Operation eines Ovarialkarzinoms entstanden; hier war auch nachher das andere Ovarium erkrankt.

In der Literatur findet man eine Reihe von Fällen, wo sich die Rezidive nach den Operationen in Punktionskanälen und Nahtstichen entwickelten, und die auf Implantationen zurückgeführt werden. Ueber einen sehr interessanten Fall berichtet Sippel (22): Bei einer Patientin wurde ein großer Ovarialtumor entfernt; dabei platzte eine Zyste und entleerte bröcklige Massen in die Bauchhöhle. Im übrigen bestand der Tumor auch aus mehreren kleineren Zystenräumen und hatte durchweg glatte Oberfläche. Eine mikroskopische Untersuchnug der entfernten Geschwulst wurde nicht vorgenommen. Das andere Ovarium war gesund. Die Bauchhöhle wurde von dem hineingelaufenen Zysteninhalt tunlichst gesäubert. Das Peritoneum zeigte sich überall gesund. Nach einigen Monaten nach der gut abgeheilten Operation bekam die Frau einen bedeutenden Aszites. Durch den Aszites konnte man mehrere derbe Tumoren durchpalpieren. Der interessanteste Befund zeigt sich an der Narbe in den Bauchdecken. Während die Narbe der Schnittwunde ihre normale Beschaffenheit behalten hatte, fühlte man zu beiden Seiten derselben, einem Stichkanal der tiefgehenden Suturen entsprechend, eine Reihe harter, runder Infiltrate, gegen das umgebende Gewebe ziemlich scharf abgegrenzt. Die Diagnose: karzinomatöse Erkrankung des Peritoneums und karzinomatöse Erkrankung der Stichkanäle der Bauchdecken konnte nicht bezweifelt werden. Und diese, sagt Sippel,

könnten nur durch Ueberimpfung, durch Verschleppung von Krebszellen in die Stichkanäle erklärt werden. Die Doppelseitigkeit des Auftretens wird dadurch erklärt, daß die Naht beiderseits von innen nach außen ging.

Sänger hat einen Fall von Implantationsmetastasen nach nicht aseptischer Punktion beobachtet. Anatomisch zeigte die Geschwulst das Bild eines glandulären Kystoms. Trotz genauer Untersuchung konnte bei der Operation eine Veränderung der rechten Adnexe und des Peritoneums nicht gefunden werden. Es bleibt hier die einzige Erklärung übrig, daß bei der Punktion durch die Dicke der Bauchdecken eine direkte Einimpfung von Geschwulststellen in die Bauchwand stattgefunden hat.

Podack (12) beobachtete 2 Fälle von primärem Endothelkrebs der Pleura, die beide durch die Entwicklung von kleinen metastatischen Geschwulstknoten in den Punktionskanälen ausgezeichnet waren. Im ersten Falle wurden 6 linsen- bis bohnengroße Knoten, im zweiten Falle ein Knoten in der Rückenmuskulatur beobachtet.

Einen interessanten Fall teilt auch König mit. Er hat bald nach der Operation eines rasch wachsenden Tumors ein kleines Knötchen an der Narbe einer drainierten Wunde beobachtet. Im 6. Jahre nach der Operation begann die kleine Narbengeschwulst sich zu vergrößern und die vorgenommene Entfernung des bohnengroßen Knotens wies ein Karzinom nach.

Lewin (30) hat 5 Tage nach der Probepunktion eines ovarialen Karzinomtumors in der Stichöffnung eine etwa pflaumengroße, mit der Epidermis verwachsene Geschwulst gesehen. Die anatomische Untersuchung hat gezeigt, daß es sich um Karzinom handelte.

Wir möchten hier die Beobachtung von Ehrlich (11), die er bei den experimentellen Uebertragungen der Mäusetumoren gemacht hat, anknüpfen. Er gibt an, daß nach der subkutanen Verimpfung eines Chondroms der Maus stets sich ein

Tumor nicht nur an der Ablagerungsstelle der Zellen, sondern auch in der Einstichstelle entwickelte.

Milner (6) hat in seiner sehr ausführlichen Arbeit über Implantationskarzinome folgende Erklärung für die Entstehung der Punktions- und Stichrezidive gegeben. „In beiden Fällen tritt ein Klaffen des Gewebes ein, und zwar so sehr, daß bekanntlich, besonders nach Anlegung großer durchgreifender Nähte mit starker Spannung, später sogar Stichkanalhernien entstehen können. Das nach jeder Laparotomie sich bildende Peritonealsekret dringt in den ersten Tagen natürlich auch in diese Stichkanäle der Bauchwand, wenn durchgreifend genäht ist, ein, und mit ihm kommen wahrscheinlich reichliche, im Aszites schwimmende Karzinomzellen in die frischen Stichwunden; während in der großen Laparotomiewunde selbst, wenn die Peritonealränder aneinander lagen und rasch verklebten, keine neue zellhaltige Flüssigkeit mehr aus der Bauchhöhle ausdringt.“ In den meisten Fällen von Punktions- und Stichrezidiven, die er zitiert, war nach der Punktion aus den Stichkanälen Aszites in beträchtlicher Menge nachgesickert. Es handelt sich hier also nach seiner Meinung nicht um ein einmaliges Einbringen von Tumorzellen in eine frische Wunde, sondern es besteht hier ein mehr oder weniger dauernder Kontakt zwischen der Wunde und den Karzinomzellen. Diese Erklärung Milners kann nur für diejenigen Fälle zutreffen, wo Peritonealkarzinose vorhanden ist; wo aber eine solche fehlt, kann seine Erklärung nicht ausreichen.

Den Implantationen in den Punktionskanälen und Narben nach Laparotomieoperationen schließen sich die Impfkarzinome in den Narben des Schuchardtschen Paravaginalschnittes nach Exstirpation des karzinomatösen Uterus an. Olshausen hat in 2 Fällen von vaginaler Exstirpation des karzinomatösen Uterus, wo bei der Operation ein tiefer Dammscheidenschnitt zur Anwendung kam, ein auf die Narbe dieses Dammscheidenschnittes, weit entfernt von der

Narbe im Scheidengewölbe, beschränktes metastatisches Rezidiv gesehen. Auch von Seiten anderer Gynäkologen sind solche Rezidive beobachtet worden, die man auf Implantation zurückführt. Hofmeier bringt einen Fall von Rezidiv in der linksseitigen Scheidendamminzision nach Ekstirpation eines Uterus mit Korpuskarzinom. Die Struktur war dieselbe wie diejenige des primären Krebses.

Kosminsky (8) sah 3 Monate nach der Totalexstirpation des karzinomatösen Uterus im linken Labium majus ein erbsengroßes Rezidiv genau an der Stelle, wo das Speculum gequetscht hatte. Beide Tumoren waren histologisch gleichartig. Alle diese Fälle sind nicht ausführlich beschrieben.

Bei der allgemeinen Besprechung der Verbreitungswege des Karzinoms haben wir bereits darauf aufmerksam gemacht, daß die Lymphgefäße und Lymphdrüsen Karzinomzellen enthalten können ohne irgendwelche Proliferationserscheinungen zu machen; das muß umsomehr in Betracht gezogen werden, weil die Karzinome, an den mit Schleimhaut bekleideten Stellen, sich submukös ausbreiten. Milner (6) sagt: „Wir wissen wie leicht sich Portiokarzinome auf die Vagina kontinuierlich oder diskontinuierlich ausbreiten und zwar subepithelial“ (ebenso Freund, Hauser u. a.). An der Stelle des Schuchardtschen Schnittes können also Karzinomkeime schon vorhanden gewesen sein. Entscheiden könnte nur die genaue mikroskopische Untersuchung der Lymphgefäße; eine solche liegt aber hier nicht vor. Insofern ist auch nicht zu entscheiden, ob in den angeführten Fällen eine Implantation oder eine Lymphmetastase vorliegt.

Die Implantationen auf epithelialen Flächen.

Die angeblichen Implantationen in den Punktionsstichkanälen und Inzisionen können wir als Implantationen in Wunden betrachten, und zwar in Wunden, welche bei einer Operation gesetzt worden sind. Bei den Implantationen auf

epithelialen Flächen handelt es sich um spontane Loslösung von Geschwulstteilchen, welche entweder in unmittelbarer Nähe der primären Geschwulst oder in größerer Entfernung von derselben, an Stellen sich ansiedeln, an denen es zunächst zu oberflächlichen oder tiefen Läsionen gekommen ist. Schon dieser Umstand bietet eine sehr große Schwierigkeit für die Annahme einer Implantation, da, wie die Experimente uns zeigen, die Wunde eine frische, aseptische sein muß, damit die Trans- und Implantation eine erfolgreiche ist.

Zu den Implantationen, die in unmittelbarer Nähe der primären Geschwulst sich befinden, gehören die sog. Kontaktkarzinome: die Karzinome zweier in Berührung kommender Flächen, so z. B. Ober- und Unterlippe, beider Labien, der Vagina und Portio.

Bergmann (17) bringt einen Fall von Ober- und Unterlippenkarzinom, genau an der Stelle, wo sich die Lippen in der Mitte treffen. Das eine Karzinom an der Unterlippe war nach den Angaben des Patienten viel früher entstanden als an der Oberlippe. Da an der Oberlippe das Karzinom sehr selten ist, sprach v. Bergmann sich dahin aus, daß hier der Verdacht der Kontaktübertragung naheliegt. Auch König teilt einen ähnlichen Fall mit. In beiden Fällen fehlen aber die Angaben über den Zustand der Lymphgefäße zwischen den beiden Karzinomen.

Fütterer (4) bringt einen Fall von Impfmetastase im Magen bei Oesophaguskarzinom. Es handelt sich um einen ulzerierenden Plattenepithelkrebs der Speiseröhre, welcher 6,5 cm nach aufwärts reichte. Die Geschwulst hatte zu einer starken Infiltration der Speiseröhrenwand geführt. In der Regio cardiaca fand sich eine flache Erhabenheit der Schleimhaut in direkter Fortsetzung der Längsachse des Oesophagus; ganz unterhalb derselben war ein Geschwür, das von wenig erhabenen Rändern umgeben war und in gleicher Richtung wie die erwähnte Erhabenheit verlief (es sind auch weitere

Schleimhautveränderungen vorhanden). Der mikroskopische Befund zeigt, daß die Drüsenlumina der erkrankten Magenrandteile mit Plattenepithelien angefüllt waren, also auch hier ein Plattenepithelkrebs. Fütterer deutet diesen Fall als Autoimplantation. Er sagt: „Es besteht keine makroskopisch sichtbare Verbindung zwischen dem primären und sekundären Herde. Die Metastase konnte nicht auf dem Lymphwege entstehen, da zwischen den Lymphgefäßen des Oesophagus und des Magens keine Verbindung besteht.

Nun weiß man aber jetzt, daß die Lymphgefäße des Magens und Oesophagus mit einander in Verbindung stehen. Borst beschreibt auch eine, nach seiner Meinung, Implantationsmetastase des Magens bei Oesophaguskarzinom.

Folgender Fall von Petersen (5) zeigt, wie vorsichtig man mit der Annahme einer Implantationsmetastase sein muß. Es handelt sich um ein Pyloruskarzinom mit starker Stenose; hintere Gastroenterostomie mit Murphiknopf. Nach einigen Monaten traten erneute Stenoseerscheinungen auf. Bei der Sektion fand sich die Gastroenterostomieöffnung, die mehrere Zentimeter weit von dem Karzinom entfernt war, in einen engen, starren, krebsigen Ring umgewandelt. Auch hier lag der Gedanke am nächsten, eine Implantation von Krebszellen bei der Operation anzunehmen. Die genaue Untersuchung ergab aber, daß von dem primären Karzinom mehrere feine, krebsige Lymphstränge hinüberzogen bis zu der Gastroenterostomieöffnung.

Fütterer (4) führt noch einen Fall von Impfkarzinom an. „Struma carzinomatosa, mit Infiltration im Oesophagus, Larynx, Trachea und Perforation des Larynx; Metastasen in den rechten Unterlappen und zahlreiche subpleurale im Zwerchfell. Makroskopisch handelte es sich um einen Zylinderepithelzellenkrebs. An zwei Stellen hat die Neubildung die Kehlkopfschleimhaut perforiert. Fütterer glaubt, daß durch diese Oeffnungen Geschwulstteile von makroskopisch sichtbarer Größe wie Fremdkörper in den Unter-

lappen der rechten Lunge hinabgefallen sind und eine Einpflanzung der Zellen hier stattgefunden hat. Wenn man aber bedenkt, wie oft bei Karzinom der Struma die Blutgefäße durchwachsen sind und daß hämatogene Metastasen gerade bei Karzinom dieses Organs gar nicht so selten sind, wird man auch hier an eine solche denken können, um so mehr, weil die Untersuchung der Blutgefäße fehlt.

Von Implantationen auf epithelialen Flächen führen die Gynäkologen viele Fälle an. Wir werden aber sehen, wie leicht gerade hier eine Täuschung möglich ist.

Rosinsky berichtet über eine klinische Beobachtung von Impfmetastase bei Uteruskarzinom. Eine Frau hatte wegen Rückwärtsbeugung der Gebärmutter ein Pessar längere Zeit getragen. Letzteres hatte am Introitus vulvae beiderseits einen Decubitus gesetzt, und hier kam es zur Entwicklung eines Adenokarzinoms, welches in seinen Strukturverhältnissen eine völlige Uebereinstimmung mit der Krebswucherung im Corpus uteri aufwies. Nach der Meinung von Rosinsky war hier eine Metastase auf dem Wege der Lymphbahnen auszuschließen, und so konnte die Entstehung dieses sekundären Krebses nur in der Weise erklärt werden, daß aus der Uterinhöhle entweder bei der vorgenommenen Curettage oder auch unabhängig von derselben Karzinompartikel herausgeschwemmt wurden, zufällig in die Dekubitalwunden hineingelangten und hier zur Bildung einer Krebswucherung Veranlassung gaben. Später entwickelte sich noch ein Drüsenkrebs an der Innenseite des linken Oberschenkels in der Tiefe der Muskulatur, wahrscheinlich als eine Lymphmetastase des gleichseitigen Introitusherdes.

Thorn (14) bringt ebenfalls Fälle von Implantationen. Im ersten Falle handelt es sich um Karzinom des rechten Labium minus et majus. Genau entsprechend dem Anliegen des Karzinoms war auf der anderen Seite ein flaches karzinomatöses Ulcus entstanden, während das zwischenliegende Gewebe intakt war.

Im zweiten Falle handelte es sich um einen ulzerierten Blumenkohlkrebs der Portio vaginalis, welcher der linken Vagina dicht anlag. Genau entsprechend der Anlagerungsstelle der Portio befand sich auf der Vagina ein kraterförmiges, fast kreisrundes Karzinom der gleichen Qualität. Oberhalb dieses Kraters war die Vagina intakt. Thorn gibt an, daß „der Blumenkohl der Portio auf den Krater in der linken Vagina paßte, genau wie der Deckel auf den Topf".

Diese Fälle kann man als wirkliche Impfmetastasen nicht betrachten, weil die genaue Untersuchung der Lymphgefäße im Bereiche der primären Karzinome und in den angeblichen Impfrezidiven nicht vorgenommen war. Wie notwendig eine solche ist, und daß ohne ihre Ausführung die Entscheidung, ob eine Impfmetastase oder ein natürliches Rezidiv auf dem Lymphwege vorliegt, nicht zu treffen ist, werden am klarsten die Fälle von Sellheim und Petersen, die ich unten anführe, beweisen.

Fall von Sellheim (15).

Es handelte sich um ein Uteruskarzinom mit Metastasen in der Scheide. Die Knötchen in der Scheide waren vollkommen scharf von dem übrigen Gewebe zu trennen, es bestand keine Infiltration des umgebenden Gewebes. Dieselben waren von intakter Schleimhaut überkleidet, nur eins von den Knötchen zeigte eine etwas unregelmäßige, arrondierte Oberfläche. Die mikroskopische Untersuchung der kürettierten Massen ergab, daß es sich um ein Adenokarzinom handelte. Die Knötchen aus der Scheide geben folgende Bilder: dieselben sind von einem normalen, geschichteten Plattenepithel überzogen. Unter dem Epithel befindet sich überall eine ziemlich breite Lage von Bindegewebe. Mehr in der Tiefe sieht man eine große Anzahl von Herden, welche aus soliden epithelialen Massen bestehen.

Der Zellcharakter dieser Massen entspricht genau den polymorphen Epithelzellen in den kürettierten Geschwulstmassen. Bei den kleinsten Zellherden läßt sich deutlich feststellen, daß dieselben im Innern erweiterter, noch mit Endothel ausgekleideter Lymphgefäße liegen, und es finden sich auch vielfach die unter dem Schleimhautepithel gelegenen feinen Lymphgefäße, so wie die in die bindegewebigen Pupillen der Schleimhaut hineinziehenden Lymphgefäße mit solchen epithelialen Zellen ausgefüllt. Sellheim gibt an, daß er eine ganze Reihe solcher Schnitte durch die Knötchen in verschiedener Höhe untersucht hat, ohne aber auch das Geringste auffinden zu können, was für eine Einimpfung von außen hätte sprechen können. Der mikroskopische Befund der Lymphgefäße spricht für die Entstehung der Multiplizität auf dem Lymphwege. Wesentlich ist an dem Befund die vollständige Unversehrtheit der Epithelbedeckung und der darunter befindlichen Bindegewebslage im Bereiche der Knötchen und das relative Tiefliegen des Karzinomherdes hinter der Oberfläche. Bei einem Knötchen war, als man zum ersten Male untersuchte, schon die Ulzeration eingetreten und so das Bild ähnlich einer Impfmetastase. Sellheim bemerkt mit Recht: „wenn man die Knötchen nun alle in diesem Stadium angetroffen hätte, was hätte näher gelegen, als an multiple Impfmetastasen zu denken.“

Im Fall von Petersen waren mehrere Metastasen in der Vulva entstanden, bei einem inoperablen Uteruskarzinom. In der ekzematösen Haut der Vulva bis zum Oberschenkel herab fanden sich zahlreiche kleine prominierende Knötchen von Stecknadelknopf- bis Erbsengröße, dazwischen einzelne, kleine infiltrierte Ulzera. Der erste Eindruck mußte unbedingt der sein, daß es sich um einen exquisiten Fall von Impfkarzinom handelt. Die Annahme erschien durchaus natürlich, da die aus der Scheide herausgeschwemmten Krebszellen sich hier in die durch das Ekzem vorbereitete Haut vielfach implantiert hatten. Die mikroskopische Untersuchung

der exzidierten Stücke ergab aber, daß die Karzinomzüge in der großen Mehrzahl innerhalb von Lymphgefäßen lagen. Es handelte sich um eine fast vollkommene Injektion des subepithelialen Lymphgefäßnetzes mit Karzinomzellen. Die genaue Durchmusterung der Schnitte ergab nirgends eine Stelle, die als primäre Wucherung des Labiumepithels hätte gedeutet werden können, dasselbe verhielt sich vollkommen passiv. Es handelte sich hier um Lymphmetastasen und zwar um retrograde Lymphmetastasen.

Wenn wir alle von uns angeführte Gruppen überblicken, so bekommt man den Eindruck, daß am meisten Verdacht auf Implantation, wenn auch nicht in allen Fällen, die Rezidive in den Stichkanälen und nach Operationen benigner Tumoren erwecken. Was die Implantationen in Schuchardtschen Paravaginalschnitten und auf epithelialen Flächen betrifft, so kann man sie deshalb nicht als positive Beweise betrachten, weil es sich nicht nachweisen läßt, daß eine andere Deutung als die einer Implantation ausgeschlossen ist. Kaufmann (19), der die Möglichkeit einer Impfmetastase durchaus nicht leugnet, gibt folgende Bedingungen zur Annahme einer solchen an: „Bei den Impfmetastasen hat man den Beweis zu erbringen, daß erstens die ganze Strecke zwischen primärem Tumor und Metastase auch mikroskopisch keinen Zusammenhang durch Krebsstränge zeigt, und daß zweitens auch ein diskontinuierlicher Zusammenhang durch Verschleppung von Krebspartikeln auf dem Lymphwege, wobei auch der retrograde Transport zu berücksichtigen ist, fehlt. Auch ist in allen Fällen eine mikroskopische Untersuchung der Blutgefäße, speziell der Venen nicht zu unterlassen und auch hier ist der retrograde Transport zu berücksichtigen. Keiner der von uns angeführten Fälle entspricht dieser Forderung. Wir haben allerdings nur die Fälle, die in der Literatur der letzten zwei Dezennien veröffentlicht sind, berücksichtigt. Diese klinischen Angaben der Impfkarzinome, wenn sie auch als solche zu betrachten

sind, können eigentlich für die prinzipielle Entscheidung der Frage der Uebertragung, d. h. ob man hier nur mit überpflanzten Zellen zu tun hat oder mit der Uebertragung eines Infektionsstoffes, keinen Aufschluß geben. Der ganze Vorgang ist der Beobachtung entzogen, geht im Dunkeln vor sich. Nur das Experiment mit allen seinen Ergebnissen kann eigentlich darüber entscheiden. Versuche, den Krebs von Mensch auf Mensch zu übertragen, liegen nur sehr spärliche vor, und zwar auf das gleiche menschliche Individuum. So z. B. die Experimente von Hahn und Bergmann. Hahn hat bei einem Karzinom der Mamma einer unheilbaren Kranken ein Hautstück von einigen Millimetern exstirpiert und auf eine gesunde Stelle der anderen Mamma verpflanzt. In der Umgebung des verpflanzten Karzinomstückchens entwickelten sich Krebsknoten, Hahn glaubte, damit die Infektiosität des Krebses nachgewiesen zu haben. Aber schon Virchow machte den Einwand, es liege hier keine Infektion, sondern eine Implantation vor. Auch v. Bergmann hat mit Erfolg ein Stückchen eines Karzinoms auf eine granulierende Wundfläche transplantiert. Ausgiebige Experimente mit Menschen sind aber selbstredend ausgeschlossen und man ist zu dem Tierexperimente übergegangen. Nach zahlreichen negativen und spärlichen positiven Versuchen der früheren Zeit sind in den letzten zehn Jahren eine ganze Reihe positiver Versuche veröffentlicht worden. Jensen (16) gelang es, im Jahre 1901 von einer Maus, die eine Geschwulst am Rücken und ihren wesentlichen Sitz im subkutanen Gewebe hatte, auf andere Mäuse zu übertragen, wobei sich bei 3 unter 5 geimpften Mäusen Tumoren von ganz ähnlicher Beschaffenheit wie bei der ersten entwickelten, und aus diesen Mäusen gelang es ihm später durch fortgesetzte Impfung die Geschwulst auf eine sehr große Anzahl anderer Mäuse zu übertragen. Im Laufe von $2^1/_2$ Jahren ist es ihm gelungen, die Geschwulst durch 19 Generationen fortzutransplantieren. Er hatte die Möglichkeit, das Schicksal der eingeführten Stück-

chen von Tag zu Tag zu verfolgen und hat konstatieren können, daß die Entwicklung der Geschwulst stets von den überlebenden Krebszellen hervorgegangen ist. Die Zellenhaufen sind immer von dem umliegenden Gewebe scharf abgegrenzt, und nie bemerkt man Bilder, die andeuten könnten, daß solche Zellhaufen von einer Proliferation von Fibroblasten oder von anderen dem Tiere selbst angehörenden Zellen herrühren. Jensen sagt: „Es läßt sich also nicht bestreiten, daß wir es bei diesen Uebertragungen der Geschwulst von Tier auf Tier mit einer echten Transplantation zu tun haben. Die mikroskopische Untersuchung und die Züchtungsversuche ergaben nichts Verdächtiges für die Annahme einer infektiösen Entstehung der Geschwulst. Seitdem sind diese Uebertragungen in zahlreichen Laboratorien vorgenommen worden [Ehrlich (11), Apolant, Bashford (20) u. a.].

Das hauptsächlichste Experimentmaterial ist der Mäusekrebs, die dem Adenokarzinom des Menschen mehr oder weniger ähnliche Geschwulst; auch Sarkome bei Ratten wurden zu Versuchen verwendet. Die Ergebnisse waren dieselben, wie zuerst Jensen beobachtet hat, und es sind noch eine Reihe interessanter Erscheinungen zum Vorschein gekommen. Alle Beobachter konnten feststellen, daß die Tumoren immer von überpflanzten Tumorzellen ausgingen. Wenn man den Brei durch Filtrierung von intakten Zellen befreite, so blieb die Impfung resultatlos. Eine dauernde Anheilung war nur bei Tieren der gleichen oder philogenetisch nahestehenden Spezies erzielt worden. Die Versuche, menschliche Tumoren auf verschiedene Tiere zu übertragen, ebenso Tiertumoren auf artfremde Tiere sind resultatlos verlaufen. Neuerdings gibt Lewin an, daß es ihm gelungen ist, ein Ovarialkarzinom des Menschen auf Hunde zu übertragen. Es sind aber durch diese Uebertragungen keine Karzinome, sondern, nach seiner Meinung, Sarkome entstanden. Orth, v. Hansemann u. a. sehen aber in diesen Gebilden keine

echten Sarkome, sondern Granulome. Lewin konnte den neu entstandenen Tumor durch 12 Generationen weiter verimpfen unter Wahrung desselben pathologisch-anatomischen Verhaltens. Die Uebertragung gelang nur durch Zellen, nicht durch zellfreies Material. Lewin sagt: „Es bleibt nur anzunehmen, daß mit dem überimpften Ovarialkarzinom unbekannte Erreger transplantiert worden sind, welche imstande waren, die Endothelien des geimpften Hundes zu blastomatösen Wucherungen zu bringen.“ Ob es sich hier wirklich um Sarkome oder Granulationsgeschwülste handelt, können wir nicht entscheiden; eins ist aber sicher, daß der neu entstandene Tumor mit dem überpflanzten Karzinom nichts zu tun hat. Es ist vielleicht hier am Platze zu bemerken, daß alle aus Ovarialkrebsen oder Karzinomen anderer Organe isolierte und weiter verimpfte Sproßpilze es fast stets zur Erzeugung sogenannter Sarkome, aber keiner epithelialen Geschwülste brachten. Borst gibt zu, daß für einzelne Neubildungen, die man heute noch unter die echten Geschwülste rechnet, z. B. für manche „Sarkome“, einmal eine parasitäre Noxe gefunden werden wird, für die Gesamtheit der Geschwülste aber ist ein parasitärer Ursprung im höchsten Grade unwahrscheinlich.“

Ribbert (25) sagt: „Wären wirklich Parasiten maßgebend, so würde diese strenge Beschränkung des Tumorwachstums auf dieselbe Spezies auffallend sein, denn es ließe sich doch kaum annehmen, daß jeder Tierart ein eigener karzinomerzeugender Organismus zukäme.“

Nach diesen Untersuchungen ist also die Uebertragung eine einfache Transplantation. Nun nimmt aber Leyden (23) an, daß, wenn die Uebertragung eine Krankheit verursacht, sie der Infektion gleich ist: „Die übertragene Zelle hat die Ursache der übertragenen Krebskrankheit mitgebracht; die Zelle hat die Infektion besorgt; sie verhält sich also wie ein Krankheitsparasit.“

Vom Standpunkt Leydens aus ist diese Annahme sehr

begreiflich, da er von der Vorstellung ausgeht, daß der Parasit mit der Krebszelle eine Art Symbiose bildet — und diese Annahme ist auch durch die Tierexperimente nicht entkräftet worden. Nicht aber jede Krankheit ist als eine infektiöse zu deuten. Aus der Pathologie wissen wir doch, daß eine Reihe von Ursachen nicht parasitärer Natur zu einer Krankheit führen können. Und viele Momente sprechen gegen die parasitäre Entstehung der Geschwülste: die angeborenen Geschwülste, der gemischte Charakter mancher Blastome, und das Fehlen der homologen Infektion, d. h. das Wachstum der Geschwülste aus sich heraus. Hauser ist deshalb gegen die Infektionstheorie des Krebses, weil er die Beobachtung machte, daß Karzinome an vielen epithelialen Stellen Halt machen, um sich unter Schonung des Epithels subepithelial auszubreiten. Die meisten Pathologen scheinen ja die konstitutionelle Seite der Karzinomerkrankung immer mehr in den Vordergrund zu stellen. Die Immunisierungsversuche bei den Mäusen zeigen, welch eine überwiegende Rolle die Disposition des Organismus bei der Geschwulstbildung spielt. Der spärliche positive Erfolg bei Verimpfung von Spontankarzinomen spricht nach Ehrlich gegen irgendwie starke Infektiosität des Spontankarzinoms, und auch folgt daraus, daß der normale Mäuseorganismus gewisse Vorrichtungen besitzen muß, die das Weiterwachsen der fertigen Tumorzellen verhindern, sofern diese nicht durch Passagen einen besonders hohen Grad der Virulenz erreicht haben. Eine Reihe von Immunitätserscheinungen bei den Mäusegeschwülsten haben Ehrlich zu dem Gedanken geführt, daß die Tumorzellen zu ihrem Wachstum einen bestimmten X-Stoff oder Wuchsstoff brauchen. Dieser Wuchsstoff braucht auch im natürlich resistenten Organismus nicht zu fehlen; bei der Geschwulstbildung aber tritt eine Schwächung der Avidität der Körperzellen gegenüber diesen Stoffen ein und ermöglicht so dem Rezeptorenapparat der Geschwulstzellen diese X-Stoffe an sich zu reißen und so zu wachsen.

Diese Art Immunität nennt Ehrlich die athreptische Immunität. Die anderen Immunisierungsergebnisse der Tierexperimente sprechen vorläufig nicht für eine spezifische Infektionstheorie des Krebses. Ehrlich konnte die Tatsache feststellen, daß Vorimpfung mit einem Karzinom sowohl gegen alle anderen Karzinom- wie Sarkomstämme, und ebenso eine Vorimpfung mit einem Sarkom gegen alle übrigen Sarkome und Karzinomstämme immunisiert. Es hat sich weiter herausgestellt, daß Tiere, welche eine Karzinom- oder Sarkom-Immunität besitzen, auch das Chondrom in einem Teil der Fälle langsamer oder auch vielleicht gar nicht zum Anwachsen bringen. Ehrlich ist der Meinung, daß, um eine ausreichende Chondromimmunität zu erzielen, die Sarkokarzinomimmunität ad maximum gesteigert sein muß. Es handelt sich also nicht um eine streng-spezifische Art von Immunität, sondern um eine Art Panimmunität. Manche Autoren haben eine Immunität der Mäuseorganismen durch Vorbehandlung mit normalen Organbestandteilen erzielt. Schöne hat durch wiederholte Injektionen eines Breies aus großen Mäuseembryonen eine Immunität gegen epitheliale Mäusetumoren erzielt. L. Michaelis hatte eine gewisse Immunität durch Vorbehandlung mit Mäuseleberzellen erzielen können. Alle diese Erscheinungen sprechen eher für die Ausbildung einer allgemeinen Resistenz des Organismus und haben vielleicht mit der echten Immunität im bakteriologischen Sinne wenig zu tun. Die Fragen der Immunität sind aber noch im Flusse und ein abschließendes Urteil über alle diese Erscheinungen ist nicht möglich. Versuche, Menschen gegen Karzinom zu immunisieren, waren bis jetzt ohne Erfolg.

Ehrlich ist es ferner gelungen, ein intraperitoneal entstandenes Chondrom auf andere Mäuse zu transplantieren, und es hat sich gezeigt, daß in der Proliferationskraft und Ueberimpfbarkeit keine greifbaren Unterschiede zwischen den Chondromen und echten Krebsen bestehen. Aus diesen

Ergebnissen zieht Ehrlich den Schluß, daß zur Erklärung des schrankenlosen Zellwachstums die Annahme eines Parasiten keine zwingende Notwendigkeit ist. Der Tumor wurde in der ersten Generation sowohl subkutan als intraperitoneal verimpft. Der positive Erfolg der intraabdominellen Impfung bestand stets darin, daß ein oder zwei Knötchen gebildet wurden, die absolut frei in der Bauchhöhle lagen und in keinerlei organische Verbindung mit den Eingeweiden traten. Sie werden niemals vaskularisiert. Die Hauptmasse dieser Körperchen ist gewöhnlich total nekrotisch. Dieses Verhalten der intraabdominellen Körperchen spricht nach Ehrlichs Meinung entschieden nicht zugunsten einer parasitären Aetiologie des Chondroms: „Wenn die Zellproliferation durch den Reiz eines Parasiten bedingt wäre, so ist nicht einzusehen, warum sie sich bei Ausschaltung der Blutgefäßernährung so außerordentlich schnell erschöpft."

Im Laufe einer wechselnden, aber meist sehr hohen Zahl von Impfgenerationen der Mäusekarzinome hat sich ein bemerkenswerter Wechsel auch in der Morphologie der Tumoren eingestellt. Bei Verimpfung mit einem Tumor der zehnten Impfgeneration entstand zunächst ein Mischtumor, ein Carzinoma sarcomatodes, und zweimal bei vollständigem Schwund des Karzinoms ein reines Sarkom. Dieselben Beobachtungen haben auch andere gemacht (Bashford, Loeb, Lewin). Lewin hat nach Transplantation eines Adenokarzinoms einen Uebergang in alveoläre Form und auch in Hornkrebs beobachtet. Diese interessanten Erscheinungen deutet Lewin im Sinne der Erzeugung maligner Geschwülste im Körper des geimpften Individuums. Er meint, daß durch die Ueberimpfung von bösartigen Tumoren die Gewebe des geimpften Tieres selbst zur Proliferation bösartiger Geschwülste gebracht werden können. Er glaubt auch, daß die Forderung, die Orth ausgesprochen hat, daß die parasitäre Natur des Krebses erst dadurch an Beweiskraft gewinnen wird, wenn es durch Transplantation gelingen wird, das

Gewebe des Versuchstieres selbst zur krebsigen Wucherung anzuregen, durch diese Erscheinung bestätigt ist. Der hypothetische Parasit der übertragenen Krebszelle muß aber nach der Meinung von Orth im Körper des anderen Tieres dieselbe Geschwulst erzeugen, d. h. nur Krebse gleicher Art, wie diejenigen, aus denen der Parasit stammt. Orth sagt also: „Sollte es gelingen, mittelst Organismen, welche aus einem Kankroid gezüchtet worden sind, bei dem Impftier ein Adenom zu erzeugen, so könnte darin ebensowenig ein Beweis gefunden werden, daß man den Kankroidparasiten gefangen habe, wie es irgend etwas für die Aetiologie der Tuberkulose bedeutet, wenn man mit Kokken, welche aus einem Tuberkel rein gezüchtet wurden, bei einem Impftier eine Eiterung hervorruft, oder wie es gestattet wäre, von einer Uebertragung der perniziösen Malaria zu sprechen, wenn man mit einem aus dem Blute eines an Perniziosa leidenden Menschen eine Quartana hervorzurufen vermöchte. Parasiten aus einem Kankroid müssen wieder ein Kankroid, solche aus einem Adenom müssen wieder Adenom erzeugen. Lewin nimmt aber an, daß auch durch Parasiten nicht spezifischer Art, ja selbst durch Erreger anderer Krankheiten im Tierexperiment bösartige Geschwülste erzeugt werden können durch die toxische Wirkung der nicht spezifischen Parasiten. Dann kann man aber nicht von einer spezifischen parasitären Aetiologie sprechen, sondern von einer „Reiztheorie“. Und est ist nicht einzusehen, warum man als Reizvermittler gerade Parasiten annehmen muß. Infektiös, wie man es jetzt versteht, ist jede Krankheit, welche durch die pathogene Wirkung einer spezifischen Bakterienart hervorgerufen wird. Bei jedem Typhus muß der Typhusbazillus vorhanden sein. Bei jedem Krebs, wenn man einen Parasit dieser Krankheit zugrunde legen will, muß ein spezifischer Krebserreger vorhanden sein. Ehrlich und Apolant betonen, daß die Sarkome stets als Ausdruck des überhasteten Wachstums zustande kamen. Sie nehmen also an, daß Aenderungen

des Wachstumstempos auch solche der Struktur bedingen, oder, wie es Apolant ausdrückt, „daß die histologische Form zum Teil eine Funktion der Wachstumsenergie ist.“ Auch daß Reizwirkungen chemischer Art, die von Geschwulsten ausgehen, auf das Stroma einwirken können, zeigen die Experimente, die mit den Chondromzellen angestellt wurden. Durch Abkühlung der Chondromzellen konnte man die gefäßanlockende Eigenschaft dieser Zellen vernichten, so daß gewisse histologische Charaktere der Impfgeschwülste verschwanden, z. B. der angiomatöse Charakter. Die Sarkomentwicklung eines Karzinomstammes deutet Ehrlich in der Weise: „daß die Zellen des Epithels in einem gewissen Moment außerordentlich starke Reizwirkung auf das Bindegewebe ausüben und bei besonders empfindlichen Tieren zu bindegewebigen Wucherungen führen. Dagegen ist Borst der Meinung, daß es vielleicht die Krebszellen selbst sind, die rundliche oder spindelige Gestalt annehmen, und statt in Haufen und Strängen, diffus, sarkomartig wuchern. Was den Uebergang des Adenokarzinoms in alveoläre Form und Hornkrebs betrifft, so kann man es nach Borst im Sinne einer verschiedenen Differenzierungsrichtung einer und derselben Mutterzelle erklären, auch Bashford und Haaland halten alle diese Variationen für Abkömmlinge derselben Zellart und lediglich für den Ausdruck verschiedener Wachstumsvorgänge.

Wir sehen also, daß zur Erklärung der morphologischen Veränderungen der Krebszellen im Laufe der Experimente auch andere Möglichkeiten außer der parasitären Wirkung gegeben sind.

Die experimentelle Geschwulstlehre hat in der Erzeugung primärer Geschwülste bisher keine entscheidenden Erfolge gehabt, obwohl viele Arbeiten vorliegen, in denen die Entstehung von bösartigen Neubildungen durch Impfung mit den verschiedensten Parasiten behauptet wird. In keinem Falle konnte man jedoch, nach den Beschreibungen, einen

echten malignen Tumor erkennen, auch die Autoren selbst sprechen nicht von echten Tumoren, sondern von tumorähnlichen Gebilden.

Die Literatur über die Frage der Infektiosität des Krebses läßt keine endgültigen Schlüsse ziehen. Während manche klinische Beobachtungen zugunsten dieser Theorie sprechen, fehlen noch bisher die experimentellen und mikroanatomischen Beweise.

Wir schließen mit den Worten Borsts: „Die Uebertragungsversuche haben über die Bedingungen bei der ersten Entstehung der Geschwülste nichts Neues beigebracht. Das Problem der eigentlichen Krebsursache scheint noch genau so dunkel dazuliegen, wie zuvor.“

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Prof. P. Lazarus für die Anregung zur Arbeit und seine stete liebenswürdige Hilfsbereitschaft meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Czerny, Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 25, 1899.
2. Behla, Deutsche med. Wochenschr. 1901, 29.
   —, Med. Klinik 1907, 34.
   —, Centralblatt für Bakteriologie usw., Bd. 24, 21.
3. Orth, Berl. klin. Wochenschr. 1905, 12—13.
4. Fütterer, Aetiologie des Karzinoms 1901.
5. Petersen, Deutsche Gesellschaft f. Chir. 1904.
   —, Bruns Beiträge 32, 543.
6. Milner, Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 74.
7. Olshausen, Zeitschrift für Geburtsh. u. Gynäkologie, Bd. 48, 1902.
8. Kosminsky, Centralblatt für Gynäkologie 1899.
9. Winter, Zeitschrift für Geburtsh. u. Gynäkologie, Bd. 27, 1893.
10. Römer, Centralblatt für Gynäkologie 1895.
11. Ehrlich u. Apolant, Arbeiten aus d. Königl. Inst. für exp. Therapie zu Frankf. a. M. 1906, Heft I.
    —, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1906, 205.
12. Podack, Berl. klin. Wochenschr. 1899, 41.
13. v. Eiselsberg, Centralblatt f. Gynäkologie 10, 1894.
14. Thorn, Centralblatt f. Gynäkologie 10, 1894.
15. Sellheim, Ueber die Verbreitungswege des Karzinoms, Diss. 1895.
16. Jensen, Centralblatt f. Bakt. usw., Bd. 34, 1—2.
17. Bergmann, Berl. klin. Wochenschr. 1887, 47.
18. Hahn, Berl. klin. Wochenschr. 1888, 25, 413.
19. Kaufmann, Virchows Archiv, Bd. 75.
20. Bashford, Berl. klin. Wochenschr. 1906, 16.
21. Borst, Ueber Wesen u. Ursache d. Geschwülste, Würzburg 1906.
22. Sippel, Centralblatt f. Gynäkologie, Bd. XVIII.
    —, Centralblatt f. Gynäkologie 1894, IV.

23. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43, Heft 1—2.
—, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1903.
24. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1905, 12—13.
25. Ribbert, Deutsche med. Wochenschr. 1906, 42.
—, Münchener med. Wochenschr. 1906, 39.
26. Weinberg u. Gastpar, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1904.
28. König, Deutsche med. Wochenschr. 1905, 19.
29. Croner, klinisches Jahrbuch, II. Ergänzungsband.
30. Lewin, Die bösartigen Geschwülste. 1909.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Sara Neiditsch, israelitischer Konfession, in Pinsk (Rußland) als Tochter eines Kaufmanns; ich habe meine erste Schulbildung in einer Privatpension erhalten. Nach einiger Vorbereitung bestand ich die Prüfung im Umfang eines 7-klass. Mädchengymnasiums und nachträglich eine 8-klass. Lateinprüfung. Im Jahre 1901 habe ich das Studium der Medizin in Halle a. S. begonnen. Später studierte ich an den Universitäten Bern und Zürich. Nach einiger Unterbrechung meiner Studien setzte ich letztere im Jahre 1909 an der Universität Berlin fort.